

# Optimizing infectious disease control

Citation for published version (APA):

Heil, J. (2018). *Optimizing infectious disease control: how to detect hidden infections?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Boekenplan. <https://doi.org/10.26481/dis.20181025jh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2018

## DOI:

[10.26481/dis.20181025jh](https://doi.org/10.26481/dis.20181025jh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## Summary

---

The studies presented in this thesis aimed to identify and address hidden infections and evaluate current prevention, surveillance and control of infectious diseases.

In order to avoid pertussis-related infant morbidity and mortality, pertussis surveillance data are used to guide pertussis control measures. **Chapter 2** provides more insight into the accuracy of pertussis surveillance and control, and into the range of healthcare and public health-related factors that hamper the identification of hidden pertussis infections. We analysed a unique combination of data sources from one Dutch region of 1.1 million residents, including data from laboratory databases and local public health notifications. This large surveillance study (12,090 pertussis tests) reveals possible misdiagnoses, substantial under-notification (18%) and a delay between patient symptoms and notification to the local public health services (median 34 days, IQR: 27–54). In addition to the introduction of maternal immunisation, based on current findings, we further recommend greater adherence to testing guidelines, standardisation of test interpretation guidelines, use of automatic notification systems and earlier preventive measures.

In **Chapter 3** we used geographical analyses to identify clusters of pertussis infections. We analysed laboratory registry data including all geocoded pertussis tests in the southern area of the Netherlands. Socio-demographic and infrastructure related population data were matched to the geo-coded laboratory data. Testing for pertussis follows to an extent the general healthcare seeking behaviour for common respiratory infections, whereas the current pertussis incidence is largely the result of testing. More testing would thus not necessarily improve pertussis control. Detecting outbreaks using space-time cluster detection is feasible but needs to be adjusted for the strong impact of testing on the detection of pertussis cases.

**Chapter 4** describes, additional to Chapter 2, healthcare-related factors that hamper the identification of hidden pertussis infections. A total of 122 GPs (21%) completed an online questionnaire on their diagnostic practices and perceived facilitators, barriers and intention towards pertussis testing. In contrast to national guidelines, that advise to perform laboratory testing for pertussis in patients at risk for (causing) complications from pertussis infections, general practitioners report to mainly perform laboratory diagnostic tests for pertussis in patients with clinical symptoms. This is in accordance with GPs' expressed facilitators and barriers to test for pertussis. We recommend GPs to focus pertussis testing more on family members surrounding incompletely vaccinated infants <1 year of age, women >34 weeks pregnant and children with severe comorbidities such as heart or lung failure.

In **Chapter 5** hotspots of HCV infections and risk factors within these hotspots were identified to facilitate targeted, evidence-based testing strategies. We analysed 23,800 HCV tests performed in the southern area of the Netherlands. Population data were matched to the geocoded HCV test data. Based on spatial-epidemiological analyses of laboratory data, the estimated prevalence of HCV infection in the south of the Netherlands is 0.5%, and we identified HCV hotspots in urban areas, with a prevalence of up to 1%. The main population at risk were middle-aged males, non-western immigrants and divorced persons. Socio-economic determinants consisted of one-person households, persons with low income and mean property value. However, the association between HCV risk and demo-

graphic as well as socio-economic determinants displayed strong regional and intra-urban differences. These results underline that a one-size-fits-all approach may not be appropriate.

In **Chapter 6** we determined the diagnostic yield (test uptake and rate of positive test results) of a combined public health and primary care birth cohort testing strategy in detecting hidden cases of HCV and HBV infections. We invited all patients aged between 40 and 70 years ( $n=6,743$ ) registered with 11 family practices serving 2 HCV hotspots, in the south of the Netherlands. This best practice testing strategy was effective in achieving a high test uptake of 50.9%. It completely failed, however, to detect hidden chronic HCV infections and is not recommended for countries with a low prevalence of the disease. The success factor of our high test uptake is the combination of a personal invitation accompanied by reminders, and the cooperation between public health care and primary care. Moreover, our findings informed the Dutch Health Council in their recommendation not to screen the general population for HCV and HBV infection.

In **Chapter 7** we studied possible sexual transmission of HEV using a seroprevalence study as method to identify hidden hepatitis E infections. We compared the HEV prevalence in a Dutch sexual high-risk population with the prevalence in a general population while assessing sociodemographic and sexual risk factors. Overall prevalence of anti-HEV IgG of 18.9% ( $n=562$ ) was, adjusting for confounders, similar between the two populations. Prevalence was higher with each year's increase in age, among men and among individuals diagnosed with sexually transmitted infections. Our results only hint at the possibility of a sexual transmission route for HEV given higher rates in those with chlamydia and/or gonorrhoeal infections. Sexual transmission is not a dominant transmission route, as its prevalence was not higher for the sexual high-risk population than for the general population. Considering the limited clinical impact of HEV infections, we do not recommend increased HEV testing in sexual high-risk clinical settings, with the possible exception of patients who are immunocompromised.

In **Chapter 8** the main findings of this thesis and recommendations for future policy and research on hidden infections are discussed. This is illustrated by recent studies on pertussis and hepatitis. In conclusion, several methodologies can be used to detect hidden infections. This thesis showed the value of the surveillance pyramid as a tool to determine the different levels in infectious disease control and factors influencing its accuracy. Epidemiological and geographical analyses complement each other in identifying risk groups and estimating the prevalence of infectious diseases including hidden infections. However, there is no one-size-fits-all approach which can be applied to every infectious disease. Furthermore, this thesis demonstrates the importance of examining models and estimates in a real-life setting.



---

## Samenvatting

---

De studies zoals gepresenteerd in dit proefschrift zijn gericht op het identificeren van verborgen infecties en evalueren de huidige preventie, surveillance en bestrijding van infectieziekten.

Surveillancedata zijn leidend voor het nemen van de juiste maatregelen en het voorkomen van morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest bij zuigelingen. **Hoofdstuk 2** geeft meer inzicht in de nauwkeurigheid van kinkhoest surveillance en de verschillende factoren in de (volks-)gezondheidszorg die het opsporen van verborgen infecties belemmeren. We analyseerden een unieke combinatie van data-bronnen in een regio met 1.1 miljoen inwoners, bestaande uit laboratoria data en GGD-meldingen. Deze grote surveillance studie (12,090 kinkhoest testen) onthulde mogelijke misdiagnoses, veel onderrapportage (18%) en een grote vertraging tussen eerste ziekte dag en de uiteindelijk melding aan de GGD (mediaan 34 dagen, IQR: 27–54). Aanvullend op het introduceren van maternale vaccinatie, adviseren we een hogere naleving van test richtlijnen, het standaardiseren van test interpretatie richtlijnen, het gebruik van geautomatiseerde meldingssystemen en het eerder nemen van preventieve maatregelen.

In **Hoofdstuk 3** gebruikten we geografische analyses om clusters van kinkhoest infecties te identificeren. We analyseerden alle kinkhoest testen met postcodes van de laboratoria in Limburg. Sociaal-demografische kenmerken en gegevens over de infrastructuur werden gekoppeld aan deze geografisch-gecodeerde testdata. Het testen op kinkhoest wordt vooral bepaald door het hulpzoekgedrag van de patiënt, terwijl de kinkhoest incidentie vooral het resultaat is van testen. Meer testen verbeterd dus waarschijnlijk niet de kinkhoest bestrijding. Het detecteren van uitbraken is mogelijk met deze geografische analyses, maar er moet dan wel gecorrigeerd worden voor het testgedrag per regio.

**Hoofdstuk 4** beschrijft, aanvullend op Hoofdstuk 2, factoren in de gezondheidszorg die het opsporen van verborgen kinkhoest infecties belemmeren. In totaal vulden 122 huisartsen (21%) een online vragenlijst in over hun kinkhoest diagnostiek, bevorderende factoren, belemmerende factoren en de intentie om op kinkhoest te testen. In tegenstelling tot nationale richtlijnen rapporteren huisartsen vooral diagnostiek in te zetten voor kinkhoest bij patiënten met symptomen. Dit aanvraaggedrag komt overeen met de door de huisarts gerapporteerde bevorderende en belemmerende factoren om te testen op kinkhoest. Huisartsen zouden kinkhoest testen meer moeten richten op gezinsleden met niet-of onvolledig gevaccineerde kinderen <1 jaar, vrouwen die >34 weken zwanger zijn en kinderen met ernstig onderliggend hart- of longlijden.

In **Hoofdstuk 5** werden hotspots voor hepatitis C infecties en risicofactoren in kaart gebracht om gerichte, evidence-based test strategieën mogelijk te maken. We analyseerden 23,800 HCV testen in Zuid-Limburg. Bevolkingsgegevens werden aan deze testdata gekoppeld. Gebaseerd op geografische en epidemiologische analyses van deze laboratoria data is de geschatte HCV prevalentie 0.5% in Zuid-Limburg met een oplopende prevalentie tot 1% in de gedetecteerde hotspots. De risicopopulatie bestond uit mannen van middelbare leeftijd, niet-westerse migranten en gescheiden personen. Sociaal-economische determinanten waren éénpersoons huishoudens, personen met een laag inkomen en de gemiddelde woningwaarde. De associatie tussen deze demografische, sociaaleconomische determinanten en het risico op HCV verschilde echter sterk per regio en stadsdeel. Deze resultaten onderstrepen dat een one-size-fits-all aanpak niet van toepassing is.

In **Hoofdstuk 6** bepaalden we de diagnostische opbrengst (respons en percentage positief getest) van een geboortecohort test strategie. Dit was een samenwerking van publieke gezondheidszorg en eerstelijnszorg om verborgen HCV en HBV infecties te detecteren. Alle patiënten tussen de 40 en 70 jaar oud (n=6,743) van 11 huisartspraktijken in twee HCV hotspots in Zuid-Limburg werden uitgenodigd. Deze teststrategie was effectief in het bereiken van een hoge respons van 50.9%. Er werden daarentegen geen verborgen chronische HCV infecties opgespoord. Daarom wordt deze strategie niet aangeraaden in andere landen met een lage HCV prevalentie. Succesfactoren van de hoge respons zijn de combinatie van een persoonlijke uitnodiging met herinneringen en de samenwerking van publieke gezondheidszorg en eerstelijnszorg. Onze bevindingen informeerden bovendien de Nederlandse gezondheidsraad in hun advies om niet de algemene bevolking te screenen op HCV en HBV infecties.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten we de mogelijke seksuele transmissie van HEV in een seroprevalentie studie om verborgen hepatitis E infecties te identificeren. We vergeleken de HEV prevalentie tussen een populatie met een verhoogd seksueel risicogedrag en de algemene populatie en bepaalden sociaal-demografische en seksuele risicofactoren. De prevalentie van anti-HEV IgG (18.9%, n=562) was gelijk in de twee onderzochte populaties na het corrigeren voor confounders. De prevalentie was wel hoger bij een hogere leeftijd, onder mannen en bij mensen met een chlamydia en/of gonorroe infectie. Onze resultaten geven daarom slechts een kleine indicatie voor de mogelijke seksuele transmissie route van HEV. Seksuele transmissie is geen dominante transmissieroute omdat er geen verschillende prevalentie werd gevonden tussen de twee onderzochte populaties. Gezien de beperkte klinische impact van HEV infecties raden we niet aan om meer te testen op HEV bij mensen met verhoogd seksueel risicogedrag, met uitzondering van immuun gecompromiseerde patiënten.

In **Hoofdstuk 8** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift en aanbevelingen voor toekomstig beleid en onderzoek naar verborgen infecties bediscussieerd. Dit is geïllustreerd aan de hand van studies naar kinkhoest en hepatitis. Samenvattend kunnen er verschillende methodes worden gebruikt om verborgen infecties op te sporen. Dit proefschrift laat zien dat de meldingspiramide een waardevolle tool is om de verschillende niveaus en beïnvloedende factoren van de infectieziekten bestrijding in kaart te brengen. Epidemiologische en geografische analyses vullen elkaar aan in het identificeren van risicogroepen en het schatten van de prevalentie van verborgen infecties. Er bestaat echter geen one-size-fits-all aanpak die kan worden toegepast op alle infectieziekten. Dit proefschrift toont bovendien het belang aan van het toetsen van modellen en schattingen in de praktijk.